ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORSTEO 20 microgramas/80 microlitros, solução injectável, em caneta pré-carregada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma caneta de 3 ml pré-carregada contém 750 microgramas de teriparatida (correspondente a 250 microgramas por ml). Cada dose contém 20 microgramas de teriparatida. A caneta pré-carregada destina-se a 28 dias de tratamento.

A teriparatida, rhPTH (1-34), (FORSTEO), produzida na E. Coli, utilizando a tecnologia de DNA recombinante, é idêntica à sequência do terminal 34 N-amino ácido da hormona paratiroideia endógena humana.

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável, numa caneta pré-carregada. Solução incolor e límpida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

No tratamento da osteoporose estabelecida em mulheres pós-menopáusicas. Foi demonstrada uma redução significativa na incidência de fracturas vertebrais, mas não em fracturas da anca.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de FORSTEO é de 20 microgramas, administrada uma vez por dia, por injecção subcutânea na coxa ou no abdómen.

Os doentes devem ser treinados para utilizarem as técnicas de injecção adequadas (ver Secção 6.6). Um Manual do Utilizador também está disponível para instruir o doente sobre a utilização correcta da caneta.

A duração máxima do tratamento com FORSTEO deve ser de 18 meses (ver Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Os doentes devem fazer suplementos de Cálcio e Vitamina D se a dieta que estiverem a fazer for deficitária.

Após cessar o tratamento com FORSTEO, os doentes podem continuar com outras terapêuticas para a osteoporose.

Utilização na insuficiência renal: FORSTEO não deve ser utilizado em doentes com insuficiência renal grave (ver 4.3 Contra-indicações). Em doentes com insuficiência renal moderada, FORSTEO deve ser utilizado com precaução.

Utilização na insuficiência hepática: não existem dados disponíveis em doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica)

Populações específicas:
Crianças: FORSTEO não foi estudado em populações pediátricas. FORSTEO não deverá ser utilizado em doentes pediátricos ou jovens adultos com epífises não fechadas.

Doentes idosos: Não é necessário um ajuste de dose com base na idade (ver Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à teriparatida ou a qualquer dos excipientes.
- Hipercalcémia pré-existente
- Insuficiência renal grave
- Doenças ósseas metabólicas que não a osteoporose primária (incluindo hiperparatiroidismo e a Doença de Paget do osso),
- Aumentos inexplicáveis da fosfatase alcalina
- Radioaterapia prévia do esqueleto

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em doentes com normocalcémia, foram observadas ligeiras e transitórias elevações do cálcio sérico após injecção de teriparatida. As concentrações séricas de cálcio atingiram um máximo entre 4 a 6 horas e voltaram aos valores basais ao fim de 16 a 24 horas após cada dose de teriparatida. Não é necessária a monitorização do cálcio sérico, por rotina.

Assim, para colheitas de sangue ao doente, estas devem ser efectuadas pelo menos 16 horas após a última injecção de FORSTEO.

FORSTEO pode causar ligeiros aumentos na excreção urinária de cálcio, contudo, a incidência de hipercalciúria não diferiu daquela dos doentes tratados em ensaios clínicos com placebo.

FORSTEO não foi estudado em doentes com urolitíase activa. FORSTEO deverá ser usado com precaução em doentes com urolitíase activa ou recente, dada a possibilidade de exacerbar esta situação.

Em ensaios clínicos de curta duração com FORSTEO, foram observados episódios isolados e transitórios de hipotensão ortostática. Tipicamente, um episódio começava dentro de 4 horas após a administração e espontaneamente cessava dentro de poucos minutos a poucas horas. Quando a hipotensão ortostática transitória ocorria, tal acontecia nas primeiras doses administradas e aliviava, deitando os indivíduos numa posição inclinada, não impedindo o tratamento contínuo.

Devem tomar-se precauções em doentes com insuficiência renal moderada.

Estudos em ratos indicaram um aumento da incidência de osteosarcoma com a administração a longo prazo de teriparatida (ver Secção 5.3). Até que mais dados clínicos estejam disponíveis, a duração do tratamento recomendada de 18 meses, não deve ser ultrapassada.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

FORSTEO foi avaliado em estudos de interacção farmacodinâmica com hidroclorotiazida. Não foram notadas quaisquer interacções clínicas significativas.

A co-administração de raloxifeno ou substituição hormonal com FORSTEO não alterou os efeitos de FORSTEO sobre o cálcio sérico ou urinário ou os efeitos adversos.

Num estudo com 15 indivíduos saudáveis aos quais se administrou digoxina diariamente até ao estado estacionário, uma dose única de FORSTEO não alterou o efeito cardíaco da digoxina. Contudo, casos esporádicos sugeriram que a hipercalcémia pode predispor os doentes para uma toxicidade aos

digitálicos. Dado que FORSTEO aumenta transitoriamente o cálcio sérico, FORSTEO deve ser utilizado com precaução em doentes a tomarem digitálicos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Estudos em coelhos demonstraram toxicidade reprodutiva. Desconhece-se o risco potencial para os humanos. Pela natureza da indicação, FORSTEO não deve ser administrado a mulheres grávidas ou a amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, nalguns doentes observou-se hipotensão ortostática transitória ou tonturas. Estes doentes deviam evitar conduzir ou utilizar máquinas até que os sintomas subsistam.

4.8 Efeitos indesejáveis

Dos doentes em ensaios clínicos com teriparatida, 82,8% dos doentes aos quais foi administrado FORSTEO e 84,5% dos doentes com placebo, reportaram, pelo menos um acontecimento adverso.

Os acontecimentos adversos mais frequentemente reportados em doentes tratados com FORSTEO são náuseas, dores nos membros, cefaleias e tonturas. As tabelas 1, 2 e 3, dão uma ideia geral de todos os acontecimentos adversos emergentes do tratamento que foram observados nas populações dos ensaios clínicos, independentemente da relação de causalidade. Os acontecimentos a seguir indicados foram observados em ensaios clínicos em 1382 doentes:

Tabela 1
Acontecimentos Adversos Muito Frequentes (≥10%)

Classes de Sistema de Orgãos	Acontecimento adverso	FORSTEO N= 691 (%)	Placebo N=691 (%)
Distúrbios musculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos	Dores nos membros	10,0	9,0

Tabela 2
Acontecimentos Adversos Frequentes (≥1%, <10%)

Classes de Sistema de Orgãos	Acontecimento Adverso	FORSTEO N= 691 (%)	Placebo N=691 (%)
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	Anemia	1,7	1,3
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Hipercolesterolémia	2,6	2,3
Distúrbios psiquiátricos	Depressão	4,1	2,5
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleias Tonturas Ciática	7,7 8,0 1,3	7,4 5,2 0,7
Distúrbios auditivos e labirínticos	Vertigens	3,6	2,5
Disfunções cardíacas	Palpitações	1,4	1,2
Distúrbios vasculares	Hipotensão	1,0	1,0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	Dispneia	3,3	2,3
Distúrbios gastrointestinais	Náuseas Vómitos Hérnia do hiato	8,5 3,3 1,0	6,2 2,6 0,9

	Refluxo gastro-esofágico	1,0	0,4
Afecções da pele e dos tecidos subcutâneos	Aumento da sudação	1,9	1,3
Distúrbios musculo-esqueléticos, do tecido conjuntivo e dos ossos	Cãibras	3,6	2,9
Distúrbios do estado geral e reacções locais ao tratamento	Fadiga Dor torácica Astenia	4,8 3,8 1,6	4,3 3,5 1,2

Tabela 3
Acontecimentos Adversos Não Frequentes (≥0,1%, <1%)

Classes de Sistema de Orgãos	**Acontecimento Adverso**	**FORSTEO N= 691 (%)**	**Placebo N=691 (%)**
Disfunções cardíacas	Taquicardia	0,9	0,9
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	Enfisema	0,3	0
Distúrbios gastrointestinais	Hemorróidas	0,9	0,4
Distúrbios renais e do sistema urinário	Incontinência urinária Poliúria Necessidade urgente de urinar	0,6 0,3 0,3	0,3 0,1 0
Distúrbios do estado geral e reacções locais ao tratamento	Eritema no local da injecção Reacção no local da injecção	0,7 0,3	0 0,1
Investigações	Aumento de peso Murmúrio cardíaco	0,7 0,4	0,3 0,1

FORSTEO aumenta as concentrações séricas do ácido úrico. Em ensaios clínicos, 2,8% dos doentes tratados com FORSTEO tinham concentrações de ácido úrico no soro acima do limite superior do normal comparado com 0,7 % dos doentes tratados com placebo. Contudo, a hiperuricémia não provocou um aumento de gota, de artralgias ou de urolitíase.

Num ensaio clínico de grandes dimensões, foram detectados anticorpos que tiveram uma reacção cruzada com teriparatida em 2,8 % das mulheres a tomar FORSTEO. Geralmente, os anticorpos foram inicialmente detectados após 12 meses do tratamento e diminuíram após descontinuação da terapêutica. Não houve evidência de reacções de hipersensibilidade, reacções alérgicas, efeitos no cálcio sérico ou efeitos na resposta da BMD (densidade mineral óssea).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas
Não foram reportados casos de sobredosagem durante os ensaios clínicos. FORSTEO tem sido administrado em doses únicas até 100 microgramas e em doses repetidas até 60 microgramas/dia, durante 6 semanas.

Os efeitos de sobredosagem que poderão ser verificados, incluem, hipercalcémia retardada, e risco de hipotensão ortostática. Náusea, vómitos, tonturas e cefaleias podem também ocorrer.

Tratamento da sobredosagem:

Não existe um antídoto específico para FORSTEO. O tratamento de suspeita de sobredosagem deverá incluir uma descontinuação transitória de FORSTEO, monitorização do cálcio sérico e implementação de medidas de suporte apropriadas, tais como hidratação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: homeostase do cálcio, código ATC: H05 AA02

Mecanismo de acção:
A Hormona Paratiroideia endógena de 84 aminoácidos (PTH) é o regulador primário do metabolismo do cálcio e do fosfato a nível ósseo e renal. FORSTEO (rhPTH(1-34)) é o fragmento (1-34) activo da hormona paratiroideia humana endógena. Acções fisiológicas da PTH incluem a estimulação da formação óssea, através de uma acção directa sobre as células formadoras de osso (osteoblastos), aumentando indirectamente a absorção intestinal de cálcio, assim como, aumentando a reabsorção tubular de cálcio e excreção de fosfato pelo rim.

Efeitos farmacodinâmicos
FORSTEO é um agente formador de osso para tratamento da osteoporose. Os efeitos de FORSTEO a nível do esqueleto dependem de como se processa a exposição sistémica. Uma administração diária de FORSTEO aumenta a deposição de osso novo sobre as superfícies de osso trabecular e cortical por estimulação preferencial da actividade osteoblástica sobre a actividade osteoclástica.

Eficácia Clínica
Mulheres pós-menopáusicas com osteoporose estabelecida (índice T abaixo de –2,5 na presença de uma ou mais fracturas de fragilidade): O estudo fundamental incluiu 1637 mulheres pós-menopáusicas (idade média 69,5 anos). Noventa por cento dos doentes apresentavam uma ou mais fracturas vertebrais no início do estudo. Todos os doentes receberam 1000 mg de cálcio por dia e pelo menos 400 UI de vitamina D por dia. Resultados de um período de tratamento até 24 meses (mediana de 19 meses) com FORSTEO, demonstram estatisticamente uma significativa redução de fracturas (Tabela 4). Onze mulheres necessitariam de ser tratadas por um período mediano de 19 meses, de modo a prevenir uma ou mais novas fracturas vertebrais.

Tabela 4

Incidência de Fracturas Vertebrais em Mulheres Pós-menopáusicas:

	Placebo (N=448) (%)	FORSTEO (N=444) (%)	Risco Relativo (95% CI) vs. placebo
Nova fractura (≥1)	14,3	5,0 [a]	0,35 (0,22; 0,55)
Fracturas múltiplas (≥2)	4,9	1,1 [a]	0,23 (0,09; 0,60)

[a] p≤0,001 comparado com placebo, CI = Intervalo de Confiança

Após 19 meses de tratamento (mediana), a densidade mineral óssea (BMD), aumentou na zona da coluna lombar e no total da anca, em cerca de 9% e 4%, respectivamente, quando comparado com placebo (p<0,001).

Eficácia Pós-tratamento: após tratamento com FORSTEO, 1262 mulheres pós-menopáusicas do estudo fundamental, participaram num estudo de seguimento, pós-tratamento. O objectivo principal do estudo foi o de recolher dados de segurança de FORSTEO. Durante este período observacional, foram

permitidos outros tratamentos para a osteoporose e foi efectuada uma avaliação adicional das fracturas vertebrais.

Durante uma mediana de 18 meses após a descontinuação do tratamento com FORSTEO, verificou-se uma redução de 41% (p = 0,004) comparativamente com placebo no número de doentes com um mínimo de uma nova fractura vertebral.

Osteoporose Masculina: Num ensaio clínico em homens, participaram 437 homens com osteoporose hipogonadal ou idiopática. Todos os doentes receberam 1000 mg de cálcio e pelo menos 400 UI de vitamina D por dia. A BMD da coluna lombar aumentou significativamente aos 3 meses. Após 12 meses, a BMD, aumentou na coluna lombar e no total da anca em cerca de 5% e 1%, respectivamente, comparativamente com placebo. No entanto, não ficou demonstrado um efeito significativo nos índices de fracturas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

FORSTEO é eliminado através de depuração hepática e extra-hepática (aproximadamente 62 l/h em mulheres e 94 l/h em homens). O volume de distribuição é de aproximadamente 1,7 l/kg. A semi-vida de FORSTEO é de aproximadamente 1 hora quando administrado por via subcutânea, o que reflecte o tempo necessário para a absorção no local da injecção. Não foram efectuados estudos de excreção e de metabolismo com FORSTEO, mas acredita-se que o metabolismo periférico da hormona paratiroideia ocorre predominantemente no fígado e no rim.

Características dos Doentes:

Geriátricos
Não foram detectadas diferenças na farmacocinética de FORSTEO relativamente à idade (dos 31 aos 85 anos). Não é necessário o ajuste da dose baseada na idade.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A teriparatida não foi genotóxica numa bateria de testes padrão. Não produziu efeitos teratogénicos em ratos, murganhos ou coelhos.

Ratos tratados, ao longo de praticamente toda a vida, com injecções diárias, apresentaram formação exagerada de osso e aumento da incidência de osteosarcoma, dose dependente, muito provavelmente devida a um mecanismo epigenético. A teriparatida não aumentou a incidência de qualquer outro tipo de neoplasia em ratos. Devido às diferenças na fisiologia do osso dos ratos e dos humanos, a relevância clínica destes achados é provavelmente minor. Não foram detectados tumores ósseos em macacos ooforectomizados, tratados durante 18 meses. Além disso, não se observaram osteosarcomas nos ensaios clínicos ou durante o estudo de seguimento pós-tratamento.

Estudos animais demonstraram que uma redução do fluxo sanguíneo hepático, diminui a exposição de PTH ao sistema principal de clivagem (células de Kupffer) e consequentemente a depuração de PTH (1-84).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético glacial,
Acetato de sódio (anidro)
Manitol, metacresol (conservante)
Ácido clorídrico
Hidróxido de sódio
Água para injectáveis.

Soluções de ácido clorídrico e/ou de hidróxido de sódio, podem ter sido adicionadas para ajustar o pH.

6.2 Incompatibilidades

Dada a ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deverá ser tomado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de Validade

2 anos

A estabilidade química, física e microbiológica do produto em uso, ficou demonstrada para 28 dias a 2°C-8°C.
Após a primeira administração, o produto deve ser conservado durante um máximo de 28 dias entre 2ºC a 8ºC. Quaisquer outras condições de conservação do produto em uso, são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar sempre entre 2ºC a 8ºC. A caneta deve ser colocada no frigorífico imediatamente após utilização. Não congelar.

Não guardar a caneta com a agulha colocada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 ml de solução em cartucho (vidro tipo I com silicone) com um êmbolo (borracha halobutílica), selo (borracha de poli-isopreno/bromobutil, laminado) e tampa de alumínio numa caneta descartável. FORSTEO está disponível em embalagens com uma ou três canetas. Cada caneta contém 28 doses de 20 microgramas (por 80 microlitros). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação

FORSTEO é uma caneta pré-carregada e destina-se a um só doente. Para cada injecção é necessário uma agulha nova, estéril. Cada embalagem de FORSTEO é fornecida com um Manual do Utilizador que descreve duma forma clara como utilizar a caneta. Não são fornecidas agulhas com a caneta. A caneta pode ser utilizada com as agulhas utilizadas na caneta de insulina (Becton Dickinson). Após cada injecção, a caneta FORSTEO deve voltar a ser guardada no frigorífico.

FORSTEO não deve ser utilizado caso a solução esteja turva, com cor ou contenha partículas sólidas.

Por favor consulte o Manual do Utilizador para instruções sobre como utilizar a caneta.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ACTIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância activa de origem biológica

Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center, Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Lilly France S.A.S., rue du colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

O titular da presente autorização de introdução no mercado deverá informar a Comissão Europeia sobre os planos de introdução no mercado do medicamento autorizado pela presente decisão.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA CARTONAGEM EXTERIOR

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Forsteo 20 microgramas/80 microlitros, solução injectável, em caneta pré-carregada
Teriparatida

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contém 250 microgramas de Teriparatida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético glacial, acetato de sódio (anidro), manitol, 3,0 mg/ml de metacresol (conservante), água para injectáveis. Solução de ácido clorídrico e/ou solução de hidróxido de sódio (conforme apropriado).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável. 1 caneta com 3 ml de solução.
Cada caneta contém 28 doses de 20 microgramas (por 80 microlitros).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea
IMPORTANTE: LER O FOLHETO INFORMATIVO ANTES DE UTILIZAR

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}
A caneta deve ser deitada fora 28 dias após a primeira utilização.
Data da primeira utilização:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar sempre a 2ºC – 8ºC (no frigorífico)

Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DA CARTONAGEM EXTERIOR

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Forsteo 20 microgramas/80 microlitros, solução injectável, em caneta pré-carregada
Teriparatida

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Teriparatida 250 microgramas

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético glacial, acetato de sódio (anidro), manitol, 3,0 mg/ml de metacresol (conservante), água para injectáveis. Solução de ácido clorídrico e/ou solução de hidróxido de sódio (conforme apropriado).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável. 3 canetas com 3 ml de solução.
Cada caneta contém 28 doses de 20 microgramas (por 80 microlitros).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração subcutânea
IMPORTANTE: LER O FOLHETO INFORMATIVO ANTES DE UTILIZAR

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}
A caneta deve ser deitada fora 28 dias após a primeira utilização.
Data da primeira utilização:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar sempre a 2ºC – 8ºC (no frigorífico)

Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten
Holanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

TEXTO DO RÓTULO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Forsteo 20 microgramas/80 microlitros, solução injectável em caneta pré-carregada
Teriparatida
Administração subcutânea

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL. {MM/AAAA}
Conservar a 2ºC – 8ºC

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO

Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas

Neste folheto:

1. O que é FORSTEO e para que é utilizado
2. Antes de tomar FORSTEO
3. Como tomar FORSTEO
4. Efeitos secundários possíveis
5 Conservação de FORSTEO
6. Outras informações

FORSTEO, 20 microgramas/ 80 microlitros, solução injectável em caneta pré-carregada, Teriparatida

- A substância activa é teriparatida. Cada ml da solução injectável contém 250 microgramas de teriparatida.
- Os outros ingredientes são ácido acético glacial, acetato de sódio (anidro), manitol, 3,0 mg/ml de metacresol (conservante) e água para injectáveis. Solução de ácido clorídrico e/ou solução de hidróxido de sódio podem ter sido adicionados para ajuste da acidez.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda

FORSTEO é fabricado por Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, França.

1. O QUE É FORSTEO E PARA QUE É UTILIZADO

FORSTEO é uma solução incolor e límpida para injectar debaixo da pele (utilização subcutânea). É fornecido num cartucho contido numa caneta pré-carregada descartável. Cada caneta contém 3 ml de solução suficiente para 28 doses. As canetas estão disponíveis em embalagens contendo uma ou três canetas. Nem todas as apresentações podem estar disponíveis.

FORSTEO é um agente de formação óssea utilizado para tornar os ossos mais fortes e para reduzir o risco de fractura vertebral.

Este medicamento é utilizado para o tratamento da osteoporose. A osteoporose é uma doença que faz com que os seus ossos se tornem finos e frágeis. Esta doença é especialmente comum em mulheres após a menopausa. Apesar de poder não apresentar sintomas no início, a osteoporose aumenta a probabilidade de ocorrerem fracturas dos ossos, especialmente, da coluna, ancas, punhos, assim como, pode provocar dores nas costas, perda de altura e encurvamento progressivo das costas.

2. ANTES DE TOMAR FORSTEO

O seu profissional de saúde deverá ensiná-lo a utilizar a caneta de FORSTEO.

Não tome FORSTEO:
- Se tiver uma reacção alérgica à teriparatida ou a qualquer dos seus ingredientes listados no início deste folheto;

- Se sofre de elevados níveis de cálcio (hipercalcémia pré-existente);
- Se sofre de problemas de rins (insuficiência renal grave);
- Se tiver outras doenças dos ossos;
- Se tiver níveis elevados de fosfatase alcalina;
- Se tiver feito radioterapia do esqueleto;
- Se estiver grávida ou em aleitamento.

FORSTEO não deverá ser utilizado em crianças ou em adultos jovens durante a fase de crescimento.

Nunca partilhe a caneta de FORSTEO com outros.

Gravidez e aleitamento
Não tomar FORSTEO caso esteja grávida ou a amamentar. Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Alguns doentes podem sentir-se tontos após a injecção de FORSTEO. Se se sentir tonto, não conduza nem utilize máquinas até se sentir melhor.

Tomar outros medicamentos:
Informe sempre o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica, dado que ocasionalmente estes podem interagir (ex. digoxina /digitálico, um medicamento utilizado para tratar doenças de coração).

3. COMO TOMAR FORSTEO

A dose recomendada de FORSTEO é de 20 microgramas, administrada uma vez por dia por injecção debaixo da pele (injecção subcutânea) na coxa ou no abdómen. Para o ajudar a não se esquecer de tomar FORSTEO, injecte-se mais ao menos à mesma hora todos os dias.

Tome uma injecção de FORSTEO por dia, durante o período de tempo prescrito pelo seu médico. A duração total do tratamento não deverá exceder os 18 meses.
FORSTEO pode ser injectado à hora das refeições.

Tome sempre FORSTEO de acordo com as instruções do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Consulte o Manual do Utilizador, o qual está incluído na embalagem para instruções sobre o modo de utilizar a caneta FORSTEO.

As agulhas não vêm incluídas com a caneta. Pode usar as agulhas para caneta de insulina da Companhia ou da Becton Dickinson.

Deverá administrar a injecção de FORSTEO pouco tempo depois de ter retirado a caneta do frigorífico, tal como descrito no Manual do Utilizador. Coloque a caneta de novo no frigorífico, imediatamente após a ter utilizado. Utilize uma agulha nova para cada injecção e desfaça-se dela após cada utilização. Nunca guarde a caneta com a agulha inserida.

O seu médico pode aconselhá-lo a tomar FORSTEO com cálcio e vitamina D. O seu médico informa-lo-á da quantidade a tomar diariamente.
Caso se tenha esquecido ou não possa tomar FORSTEO no horário habitual, tome assim que possível nesse dia. Não administre mais do que uma injecção no mesmo dia. Não tente compensar uma dose que falhou.

Se tomar mais FORSTEO do que deveria:
Se, por engano tiver tomado mais teriparatida do que deveria, contacte o seu médico ou farmacêutico

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, FORSTEO pode ter efeitos secundários. Os efeitos secundários mais frequentes de FORSTEO, que ocorreram em 1-10% dos doentes são, náuseas, dores de cabeça, tonturas e dores nos membros.

Outros efeitos secundários frequentemente reportados nos nossos ensaios clínicos foram: aumento dos níveis de colesterol no sangue, depressão, dor neurológica na perna, sentir-se desmaiar, batimentos cardíacos irregulares, falta de ar, aumento de sudação, cãibras musculares, perda de energia, fadiga e dores no peito.

Reacções adversas menos comuns, observadas em 0,1-1% dos doentes em ensaios clínicos foram: aumento dos batimentos cardíacos, baixa pressão arterial, enfisema, hérnia, azia, hemorróidas, perda acidental ou derrame de urina, aumento da necessidade de urinar, aumento de peso.

Algumas pessoas podem experimentar desconforto ou sangramento à volta do local da injecção. Este sintoma deverá desaparecer dentro de alguns dias ou semanas. Se assim não for, avise o seu médico o mais depressa possível.

Caso sinta vertigens (a cabeça leve) após a injecção, deverá deitar-se ou sentar-se até sentir melhoras. Caso não sinta melhoras, deverá chamar um médico antes de continuar com o tratamento.

Caso detecte efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. CONSERVAÇÃO DE FORSTEO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

FORSTEO deve ser conservado sempre a 2ºC - 8ºC (no frigorífico). FORSTEO pode ser utilizado até 28 dias após a primeira injecção, desde que a caneta seja guardada a 2ºC - 8ºC (no frigorífico).

Não congelar FORSTEO. Evite colocar as canetas perto do congelador para evitar que congelem. Não utilizar FORSTEO caso esteja ou tenha sido congelado.

Cada caneta deve ser deitada fora após 28 dias, mesmo que ainda não esteja completamente vazia.

Não utilize FORSTEO após o prazo de validade indicado na embalagem e na caneta.

FORSTEO contém uma solução incolor e límpida. Não utilizar FORSTEO caso detecte partículas sólidas ou se a solução estiver turva ou com coloração.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

België/Belgique/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A.
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat
B-1000 Bruxelles, Brussel
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Nybrovej 110
DK-2800 Lyngby
Tlf: +45- 45 26 60 00

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Saalburgstraße 153
D-61350 Bad Homburg
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
15^0 χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
GR-145 64 Κηφισιά
Τηλ: + 30 (0) 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
E-28108 Alcobendas
(Madrid)
Tel: + 34-91 663 5000

France
Lilly France S.A.S.
13 rue Pagès
F-92158 Suresnes Cedex
Tél: + 33-(0) 1 55 49 34 34

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Hyde House,
65 Adelaide Road,
IRL - Dublin 2
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Brautarholti 28
IS-105 Reykjavík
Tel: + 354 5600 900

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A.
Rue de l'Etuve 52/1, Stoofstraat
B-1000 Bruxelles, Brussel
Tél: + 32-(0)2 548 84 84

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V,
Grootslag 1-5,
NL-3991 RA Houten
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Postboks 6090 Etterstad
N-0601 Oslo
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Barichgasse 40-42
A-1030 Wien
Tel: + 43-(0) 711 780

Portugal
Lilly Farma Produtos Farmacêuticos, Lda
Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3,
Arquiparque- Miraflores
P-1495-131 Algés
Tel: + 351-21 412 6600

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
PL 16 / Box 16
FIN-01641 Vantaa / Vanda
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Box 30037
S-104 25 Stockholm
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited,
Lilly House,
Priestley Road,
Basingstoke,
Hampshire, RG24 9NL - UK
Tel: + 44-(0) 1256 315999

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Via Gramsci 731/733
I-50019 Sesto Fiorentino (FI)
Tel: + 39- 055 42571

Este folheto foi aprovado pela última vez em (data)

ANEXO AO FOLHETO INFORMATIVO

Manual do Utilizador

Instruções de utilização

Leia e siga estas instruções cuidadosamente. O não cumprimento rigoroso destas instruções pode resultar numa dose incorrecta de FORSTEO.
Leia também o FOLHETO INFORMATIVO incluído na embalagem.

Características da caneta

- Caneta pré-carregada de FORSTEO contendo 3ml de teriparatida injectável (origem ADNr), para 28 dias.

- A indicação da marcação da dose dispensa a dose prescrita de 20 microgramas.

ÍNDICE

Componentes da caneta **3**

Notas importantes **4**

I. Preparação da caneta **5**

II. Colocação da agulha (não incluída) **6**

III. Purgamento da caneta **7**

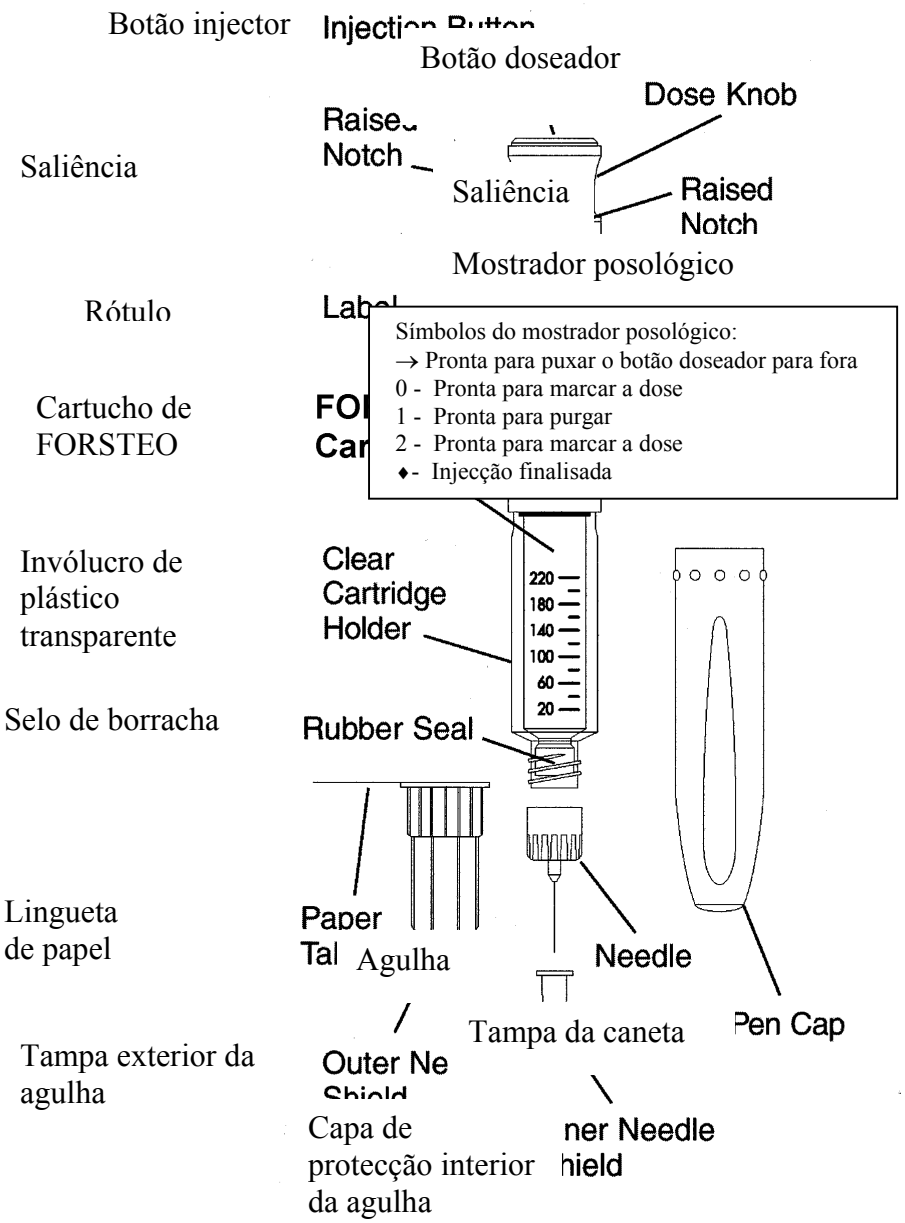
IV. Marcação da dose **9**

V. Administração da dose **10**

VI. Após a injecção **11**

Perguntas e respostas **12**

Componentes da caneta



Nota: As agulhas e as respectivas capas não estão incluídas

Notas importantes

- Um certo número de medicamentos encontram-se disponíveis em sistemas de administração por caneta. Tal como com todos os medicamentos, verifique o rótulo da caneta antes de cada utilização, de modo a assegurar-se que está a utilizar a caneta de FORSTEO.

- Não partilhe a sua caneta.

- Cada caneta contém um cartucho de 3ml, marcado com traços e números que dão uma ideia aproximada da quantidade de solução que permanece na caneta. Quando o fundo do êmbolo atinge a marca 100, aproximadamente 2/3 da solução foram utilizados. Quando o fundo do êmbolo atinge a marca 60, a caneta está quase vazia e deverá ter uma nova caneta preparada. **NÃO utilize estas marcas para medir a sua dose.**

- Nunca guarde a sua caneta de FORSTEO com a agulha enroscada.

- Deite fora a sua caneta e agulha usadas, de acordo com as instruções do seu profissional de saúde. Utilize sempre um recipiente resistente à perfuração para deitar fora as suas agulhas.

- Não se recomenda o uso desta caneta a cegos ou pessoas com problemas de visão, sem a assistência de uma pessoa treinada na utilização correcta deste produto.

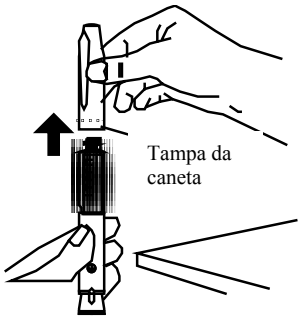
I. Preparação da caneta

1. Retire a caneta de FORSTEO do frigorífico.

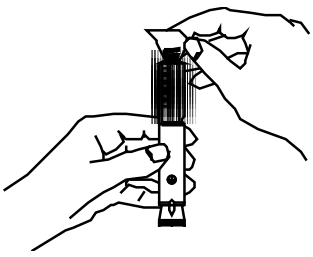
2. Lave sempre as mãos antes de preparar a caneta para utilizar.

3. Puxe a tampa da caneta para a remover.

4. Antes de continuar, verifique a aparência do líquido no cartucho. O líquido deverá estar límpido, incolor e livre de partículas. Não o utilize se se apresentar turvo ou com partículas visíveis em suspensão.



5. Utilize um toalhete embebido em álcool para limpar o selo de borracha na extremidade da caneta.

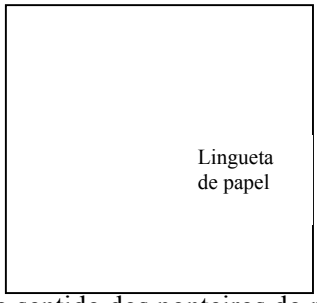


II. Colocação da agulha (não incluída)

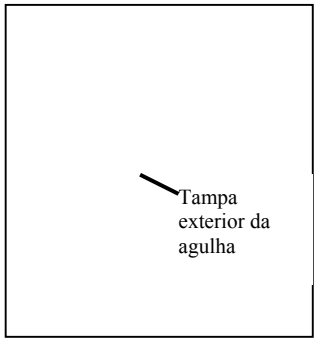
Este dispositivo é adequado para ser usado com agulhas de insulina para caneta da Companhia e da Becton Dickinson

1. Utilize sempre uma agulha nova para cada injecção.

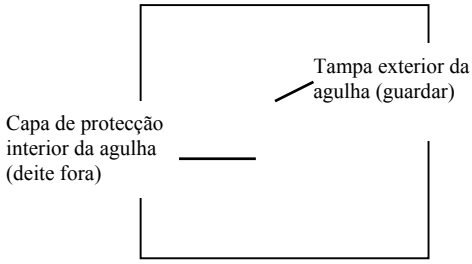
2. Retire a lingueta de papel da tampa exterior da agulha.



3. Enrosque a agulha com a tampa, na extremidade da caneta, no sentido dos ponteiros do relógio, até estar apertada.



4. Segure a caneta com a agulha virada para cima e retire a tampa exterior da agulha. Guarde a tampa exterior da agulha, e utilize-a para remover a agulha após a injecção.



5. Retire a capa interior da agulha e deite-a fora.

III. Purgamento da caneta

- **A caneta deve ser purgada antes de cada injecção, de forma a ter a certeza de que a caneta está pronta para administrar a dose**.
  É importante purgar a caneta para confirmar que o fluxo de FORSTEO sai quando você prime o botão injector, e que é retirado o ar que possa estar acumulado no cartucho de FORSTEO durante a utilização normal.

- **No caso de não efectuar a purgamento, pode receber uma dose incorrecta.**

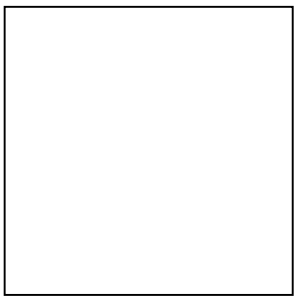
- A caneta é purgada de modo a assegurar o fluxo de FORSTEO e a remover as bolhas de ar que podem afectar a dose administrada

- Pequenas bolhas de ar podem acumular-se no cartucho durante a utilização normal.

- Nota: Uma pequena bolha de ar pode ficar no cartucho após finalizar o passo do purgamento. Se você purgou adequadamente a caneta, esta pequena bolha de ar não afectará a sua dose.

- A pequena quantidade de dose purgada não afectará o total de doses para 28 dias de tratamento que a caneta dispensará.

1. Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até que a seta (→) seja vista no mostrador posológico e as saliências na caneta e no botão doseador estejam alinhadas.

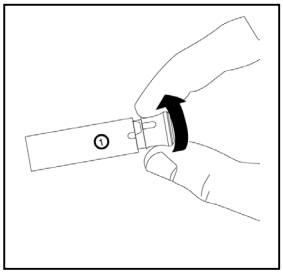


2. Com a seta no mostrador posológico e as saliências alinhadas, puxe o botão doseador para fora (na direcção da seta) até que se veja um "0" no mostrador posológico.

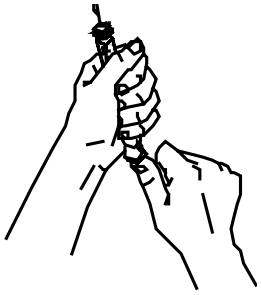
III. Purgamento da caneta

(Continuação)

3. Rode o botão doseador NA DIRECÇÃO DOS PONTEIROS DO RELÓGIO até que o número "1" seja visto no mostrador posológico. O "1" significa que a caneta está **pronta para purgamento.**



4. Segure a caneta com a agulha virada para cima. Bata com o dedo, com cuidado, na parte transparente do invólucro do cartucho, de modo a que qualquer bolha de ar se desloque para o topo.



5. Se possível, utilizando o polegar, empurre completamente o botão injector e mantenha a pressão até que o fluxo de líquido pare. Deverá ver uma gota ou um esguicho de líquido a sair da ponta da agulha. Um diamante (♦) aparecerá no mostrador posológico, indicando que o purgamento está completo.

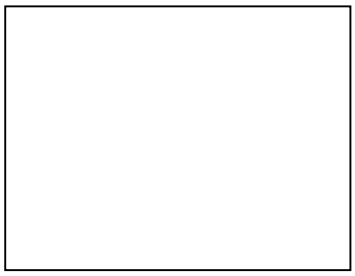
Nota: Caso não saia nada da ponta da agulha, repita os passos 1 a 5. Caso, após várias tentativas o líquido continue a não sair da agulha, veja a secção "Perguntas e respostas" no final deste manual.

IV. Marcação da dose

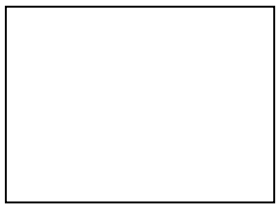
- **Aviso: Não empurre para dentro o botão injector enquanto marca a dose. Se acidentalmente empurrar o botão injector, deverá começar de novo em "III. Purgamento da caneta".**

- Os números no mostrador posológico indicam os passos para marcação da dose (Ver o diagrama com os componentes da caneta), mas NÃO indicam a quantidade da dose.

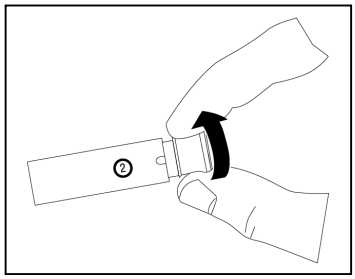
1. Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até que a seta (→) seja vista no mostrador posológico e as saliências na caneta e no botão doseador estejam alinhadas.



2. Com a seta (→) no mostrador posológico e as saliências alinhadas, puxe o botão doseador para fora na direcção da seta até que se veja um "0" no mostrador posológico. A dose não pode ser marcada sem que o botão doseador seja puxado para fora.



3. Rode o botão doseador na direcção dos ponteiros do relógio até que o número "2" seja visto no mostrador posológico. A caneta não lhe permitirá marcar para além do número "2". Não tente marcar para além do número "2". Quando aparecer o "2", marcou uma dose de 20 microgramas e a caneta está pronta para injectar.



4. Caso não consiga marcar o "2", veja a secção "Perguntas e respostas" no fim deste manual.

V. Administração da dose

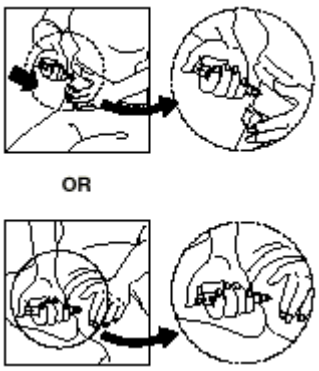
- O número (2) no mostrador posológico significa que a dose está “pronta para injectar”

- O seu profissional de saúde dar-lhe-á as devidas instruções a respeito da correcta técnica de injecção subcutânea, onde injectar, e como alternar os locais de injecção.

1. Antes de injectar FORSTEO limpe a pele, conforme lhe ensinaram.

2. Dobre ligeiramente a pele conforme mostrado e empurre a agulha directamente debaixo da pele. A pele pode precisar de ser repuxada de forma a evitar uma injecção profunda no músculo (intramuscular), especialmente na área apertada.

3. Assegure-se de que o “2” ainda está visível no mostrador posológico. Injecte FORSTEO, se possível utilizando o polegar, empurrando para dentro completamente o botão injector. Continue a mantê-lo premido e conte devagar até 5. Retire a agulha da pele quando tiver acabado de contar.



4. Quando completar a injecção, deverá aparecer um diamante (♦) no mostrador posológico, indicando que o botão injector foi completamente empurrado para dentro. Caso não veja um diamante no mostrador posológico, a totalidade da dose não foi administrada. Se não conseguir empurrar completamente para dentro o botão injector, veja a secção “Perguntas e respostas” no fim deste manual. Contacte o seu profissional de saúde para instruções adicionais.

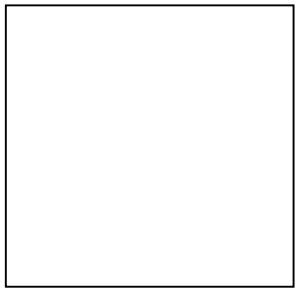
VI. Após a injecção

1. Reponha cuidadosamente a tampa exterior da agulha, conforme indicado pelo seu profissional de saúde.

2. Remova a tampa com a agulha rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio e deite-a fora conforme aconselhado pelo seu profissional de saúde.

Tampa exterior da agulha

3. Reponha a tampa na caneta.



4. A caneta de FORSTEO deve ser sempre conservada no frigorífico entre 2ºC a 8ºC. Deverá administrar a injecção de FORSTEO imediatamente após a retirar do frigorífico. Volte a colocar a caneta no frigorífico imediatamente após a sua utilização.

Nota: Não utilize a caneta FORSTEO após o prazo de validade indicado no rótulo.

Perguntas e respostas

Problema	Acção
A dose foi marcada e o botão injector empurrado para dentro sem ter colocado a agulha.	Para obter uma dose precisa, deve: 1. Enroscar uma agulha nova. 2. Empurrar completamente para dentro o botão injector (mesmo se um "0" for visto no mostrador), até que um diamante (♦) ou uma seta (→) apareça no mostrador posológico. 3. Purgar a caneta (ver III. Purgamento da caneta)
O líquido não sai da agulha.	Para obter uma dose precisa, deve: 1. Enroscar uma agulha nova. 2. Empurrar completamente para dentro o botão injector (mesmo se um "0" for visto no mostrador), até que um diamante (♦) ou uma seta (→) apareça no mostrador posológico. 3. Purgar a caneta (ver III. Purgamento da caneta)
Marcou a dose errada (para purgamento ou para injecção).	• Se não empurrou para dentro o botão injector, simplesmente rode o botão doseador para trás ou para a frente para corrigir a dose. • Se injectou FORSTEO, não administrou a dose correcta. Contacte o seu profissional de saúde, para instruções adicionais.
Não tem a certeza da quantidade de FORSTEO que ficou no cartucho.	Segure na caneta com a ponta da agulha virada para baixo. A escala do invólucro de plástico transparente, mostra aproximadamente a quantidade de FORSTEO que resta. **Estes números não devem ser utilizados para medir a dose ou os dias de tratamento que restam.**
Não consegue marcar a dose completa (O número não é visível no mostrador posológico quando marca a sua dose)	A caneta não lhe permitirá marcar uma dose de purgamento ou de injecção, caso não exista quantidade suficiente de FORSTEO no cartucho. Se a sua dose não pode ser marcada, a sua dose de FORSTEO deverá ser administrada com uma nova caneta.

Um (x) é visto no mostrador posológico.	A dose foi incorrectamente marcada caso apareça um (x) no mostrador posológico. Ñão injecte esta dose por baixo da pele. Deite fora a dose e recomece o processo em **"IV. Marcação da dose".**
Uma pequena porção de FORSTEO permanece no cartucho mas a dose não pode ser marcada.	O desenho da caneta impede o cartucho de ficar completamente vazio. Irá existir sempre uma quantidade remanescente de FORSTEO no cartucho
Não consegue empurrar completamente para dentro o botão injector quando purga a caneta ou administra a dose.	1. Se não sair nada da agulha, verifique se a agulha está correctamente enroscada ou está entupida. Siga as instruções acima indicadas em "O líquido não sai da agulha" 2. Se tiver a certeza que FORSTEO sai da agulha, empurre mais devagar para dentro o botão injector de modo a reduzir o esforço necessário e mantenha uma pressão constante até que o botão injector esteja completamente para dentro.
O diamante não aparece no mostrador no final da dose.	A sua dose correcta não foi administrada. Contacte o seu profissional de saúde, para instruções adicionais.